

特開平4-327563

(43) 公開日 平成4年(1992)11月17日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 233/18		7106-4H		
A 6 1 K 7/00	C	7327-4C		
	T	7327-4C		
	W	7327-4C		
7/06		7327-4C		

審査請求 未請求 請求項の数19(全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平4-34792	(71) 出願人	391023932 ロレアル LOREAL フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14
(22) 出願日	平成4年(1992)2月21日	(72) 発明者	アレクサンドル ジスマン フランス国パリ, リュー ジエ. イースト マン 6
(31) 優先権主張番号	9 1 0 2 0 9 1	(72) 発明者	ギユイ ヴアンレルベルゲ フランス国クライ - スイリー, ヴイル ヴォデ, リュ デュ ジエネラル ドウ ゴール 40
(32) 優先日	1991年2月21日	(74) 代理人	弁理士 浅村 皓 (外3名)
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		

最終頁に続く

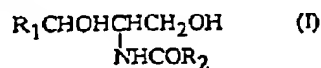
(54) 【発明の名称】 セラミド、その製造方法および化粧品組成物

(57) 【要約】

【目的】 本発明は新規なセラミド、その製造方法およびその化粧品および皮膚薬品への使用に関する。

【構成】

【化1】 一般式



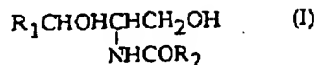
(式中、R₁ はC₁₁～C₂₁のアルキル基またはアルケニル基を表わし、R₂ は線状のそして単一または複数のエチレン不飽和基を有するC₁₁～C₁₉の炭化水素基、または線状の、飽和のあるいは単一または複数の不飽和基を有するC₁₁～C₁₉の炭化水素基の混合物を表わし、その中で飽和基の割合は35%を超えることができない)を有するセラミドであり、その化合物はエリスロ対スレオの比率が85:15～60:40のジアステレオ異性体のラセミ混合物である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式、

【化1】



(式中、 R_1 は $C_{11} \sim C_{21}$ のアルキル基またはアルケニル基を表わし、 R_2 は線状の、そして単一または複数の、特に1つまたは2つのエチレン性不飽和基を有する $C_{11} \sim C_{19}$ の炭化水素基、または線状の、飽和のあるいは単一または複数の、特に1つまた2つのエチレン性不飽和基を有する $C_{11} \sim C_{19}$ の炭化水素基の混合基を表わし、その中で飽和基の割合は35%を超えることができない)、を有するセラミドであり、その化合物は、エリスロ対スレオの比率が85:15~60:40であるエリスロとスレオのジアステレオ異性体のラセミ混合物の形である、上記セラミド。

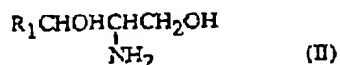
【請求項2】 R_1 はスフィンゴシンまたはジヒドロスフィンゴシンから誘導される C_{18} の基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 R_2 はオレイン酸またはリノール酸から誘導される基である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】 2-オレオイルアミノ-1, 3-オクタデカンジオールおよび2-リノレオイルアミノ-1, 3-オクタデカンジオールから選択される、請求項1より3までのいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】 次の式(II)、

【化2】



(式中、 R_1 は $C_{11} \sim C_{21}$ のアルキル基またはアルケニル基を表わす)のスフィンゴシンまたはジヒドロスフィンゴシン(この化合物はエリスロ対スレオの比率が85:15~60:40であるエリスロとスレオのジアステレオ異性体の混合物の形をしている)のアミン官能基を、無水の雰囲気内またはテトラヒドロフラン、ピリジン、ジメチルホルムアミドおよびジクロロメタンのような溶媒の中で、酸塩化物により、無水物により、パラニトロフェノールエステルにより、コハク酸イミドエステルにより、ジシクロヘキシルカルボジイミドエステルにより、低級アルキルエステルにより、またはアゾリドによりアシル化することの特徴とする、請求項1より4までのいずれか1項に記載の式(I)の化合物の製造方法。

【請求項6】 無水物は式 $R_2: \text{COOCCOOC}_2\text{H}_5$ 。(但し、 R_2 は請求項1に記載の意味を有する)の混成無水物であり、低級アルキルエステルはメチルまたはエチルエステルであり、そしてアゾリドはイミダゾリドまたはピラゾリドである、請求項5に記載の式(I)の化合物の製造方法。

2

【請求項7】 式(I)の化合物を0.05~20重量%に、好ましくは0.1~10重量%に、油脂、溶媒、水、増粘剤、乳化剤、保湿剤、皮膚軟化剤、紫外線防止剤、殺菌剤、着色剤、防腐剤、香料、噴射剤および界面活性剤の中から選択される補助剤の存在で含有することを特徴とする、化粧品または皮膚薬品用組成物。

【請求項8】 エマルションの形であり、そのエマルションの全重量の5~60%に相当する脂肪相は本質的に式(I)の化合物と共に少くとも1種の油から成り、水相はエマルションの全重量の30~85%を構成し、そして乳化剤はエマルションの全重量について1~20重量%の、好ましくは2~12重量%の割合に存在する、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】 油性、油-アルコール性または水-アルコール性ローションの形で、ゲル、分散液、固形スティック、スプレーまたはエアロゾルフォームの形である、請求項7に記載の組成物。

【請求項10】 封じこめられた水相を含む有機分子層から成りかつそれらの層が少なくとも1種の式(I)の化合物と共に少なくとも1種の他の脂質化合物から構成されている脂質小球の水性分散液の形を示す、請求項7に記載の組成物。

【請求項11】 他の脂質化合物は、長鎖のアルコールおよびジオール、ステロール、リン脂質、糖脂質、コレステリルサルフェートおよびホスフェート、長鎖のアミンおよびその第4級アンモニウム誘導体、ジヒドロキシアルキルアミン、ポリオキシエチレン化脂肪族アミン、長鎖のアミノアルコールエステル、その塩および第4級アンモニウム誘導体、脂肪アルコールリン酸エステル、アルキルサルフェートおよび塩の形をした脂肪酸の中から選択される、請求項10に記載の脂質小球の水性分散液の形をした組成物。

【請求項12】 小球は0.05 μm ~5 μm の範囲内の直径を有する、請求項10または11に記載の脂質小球の水性分散液の形をした組成物。

【請求項13】 小球内に封じこめられた水相は水または有効物質の水溶液である、請求項10または11に記載の脂質小球の水性分散液の形をした組成物。

【請求項14】 小球の中に封じこめられた水相は化粧品および医薬品の有効物質で、加湿剤、本質的に着色剤を配合された人工の日焼け剤、水溶性紫外線防止剤、抗発汗剤、体臭防止剤、アストリンゼント、清涼剤、トニック、癒創剤、角質融解剤、脱毛剤、香水、植物組織エキス、水溶性着色剤、ふけ防止剤、抗脂漏症剤、酸化剤、還元剤、ビタミン、ホルモン、酵素、ワクチン、抗炎症剤、抗生剤、殺菌剤および細胞毒性または抗腫瘍性の薬剤の中から選択される少なくとも1種の水溶性有効物質を含む、請求項10より13までのいずれか1項に記載の脂質小球の水性分散液の形をした組成物。

【請求項15】 脂溶性紫外線防止剤、乾いたまたは老

いた皮膚の状態を改良するための物質、トコフェロール、ビタミンE、FまたはAおよびそれらのエステル、レチノイン酸、酸化防止剤、必須脂肪酸、グリチルレチン酸、角質融解剤およびカロチノイドの中から選択される少なくとも1種の脂溶性有効物質を含む、請求項10より13までのいずれか1項に記載の脂質小球の水分散液の形をした組成物。

【請求項16】 油、炭化水素、ハロゲン化炭化水素、ペルフルオロトリブチルアミン、ポリシロキサン、有機酸エステル、エーテルおよびポリエーテルの中から選択される水に混合しない液相を2〜70重量%に含む、請求項10〜15のいずれか1項に記載の脂質小球の水分散液の形をした組成物。

【請求項17】 化粧品または皮膚薬品用のエマルション、分散液、ゲル、固形スティック、スプレー、エアロゾルムースの中にまたはローションの中に、緩和剤および皮膚軟化剤の性質を有するワックスを含む、請求項1より4までのいずれか1項に記載の式(I)の脂質化合物の使用。

【請求項18】 化粧品または皮膚薬品用の脂質小球分散液の形成のために少なくとも1種のその他の脂質化合物と組合せての、請求項1より4までのいずれか1項に記載の式(I)の脂質化合物の使用。

【請求項19】 請求項7より16までのいずれか1項に記載の化合物の十分な量を皮膚、毛髪または体毛に適用することから成ることを特徴とする皮膚、毛髪または体毛の美容的処置方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なセラミド、その製造方法並びにその使用、特に化粧品または皮膚薬品による皮膚および毛髪の処置と手入れのための使用を目的とする。

【0002】 皮膚を冷氣、日光、比較的湿度の低い雰囲気などに露出させること、洗浄用組成物で繰返し処理すること、あるいはまた有機溶媒と接触させることは、いろいろな程度に、著しい乾燥をもたらす要因である。皮膚はより乾燥し、より柔軟さを失いかつ皮膚の起伏はより際立ってくる。他方では、毛髪は、余りにもしばしばある種の髪の処置を受けると、その輝かしい外観を失いかつ粗くてかさかさになることがある。したがって発明者は著しい乾燥によって現われる現象を予防または抑制することを可能にする、そして皮膚にその柔軟さをまた毛髪にその輝きとなめらかさを取り戻させる化合物を探究した。

【0003】

【従来の技術】 この問題を解決するため、既にセラミド類を使用することが提案された。実際にこれらの化合物は角質層内の角質細胞間脂質の支配的な構成要素でありかつ皮膚の障壁の完全さを維持するために関与すること

が知られている。DOWNING (「The Journal of Investigative Dermatology」, Vol. 88, No. 3, pp. 2-6, 1987) によれば、それらはこの脂質類全体の約40%に相当する。

【0004】 化粧品に使用されるセラミドは、特に豚の皮、牛の脳、卵、血液の細胞、植物などから生れた天然の抽出物である(日本特許第86/260008号および日本特許第87/120308号に記載されている)。このようなセラミドは同様に毛髪の保護のために提案された(欧州特許第0278505号)。

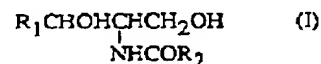
【0005】

【発明が解決しようとする課題】 今でもセラミドの多少とも重要な含有量の混合物が問題であり、そしてその組成を調べるのが難しいことも問題である。その上、これらの混合物はバクテリアの汚染をまぬかれない。それらの保存は制御することが非常に困難である。それが動物起源である場合には、さらにBSE(スポンジ形の牛の脳障害)の病原体による汚染の危険がある。

【0006】

【課題を解決するための手段】 これらの問題を解決するために、発明者はそれ故合成セラミドの方へ向った。かくして発明者は、その構成が次の式により代表される新規な化合物を発見した。

【化3】



【0007】 式中、 R_1 は $C_{11} \sim C_{21}$ のアルキル基またはアルケニル基を表わし、 R_2 は線状の、そして単一または複数の、特に1つまたは2つのエチレン性不飽和基を有する $C_{11} \sim C_{19}$ の炭化水素基または線状の、飽和のあるいは単一または複数の、特に1つまたは2つのエチレン性不飽和基を有する $C_{11} \sim C_{19}$ の炭化水素基の混合基を表わし、その中で飽和基の割合は35%を超えることができない。

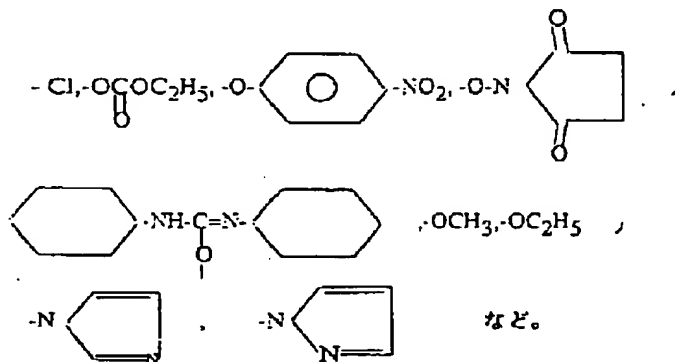
【0008】 これらの化合物はエリスロ対スレオの比率が85:15〜60:40であるエリスロとスレオのジアステレオ異性体のラセミ混合物の形をしている。

【0009】 本発明の化合物は融点の低いワックスであり、したがって著しい乾燥のある種の効果を予防または抑制することを可能ならしめるので化粧品または皮膚薬品として皮膚および毛髪の処置と手入れのため特に有利なことを示す。これらの化合物はその上皮膚または目の粘膜に対する攻撃性が殆どなく、また細胞膜、たとえば赤血球細胞膜に対して良い耐性を与える。

【0010】 前記式(I)の新規化合物は緩和剤および皮膚軟化剤の特性を示す。それらは化粧品または皮膚薬品の調製品の脂肪相中に容易に溶解される。この化合物により処置された体毛は、体毛の鱗片上に均一に分配された脂質材料の供給により、輝やかしい外観および水に

対する比較的低い感応性を示す。これらの化合物は、他の脂質と協同して、小泡を形成する。

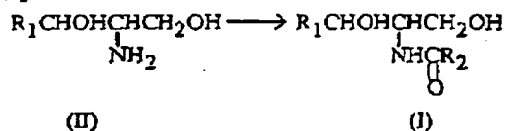
【0011】本発明はしたがって上記に定義した式(1)の、エリスロ対スレオの比率が85:15~60:40のラセミ混合物の形である、新規なセラミドを対象とする。前記式(1)のセラミドは、スフィンゴシ*



【0013】本発明において、スフィンゴシンまたはジヒドロスフィンゴシンはD, L化合物、すなわちエリスロとスレオのジアステレオ異性体のラセミ混合物を意味する。

【0014】本発明の他の対象はしたがって式(1)の化合物の製造方法から成り、その方法は次の式で表わすことができる。

【化5】



R₁ と R₂ は前記に示された意味を有する。

【0015】化合物(1)は式(11)の化合物の、酸塩化物によるか、無水物によるか、パラニトロフェノールエステルによるか、コハク酸イミドエステルによるか、ジシクロヘキシルカルボジイミドエステルによるか、低級アルキルエステルによるか、あるいはアゾリドそして特にイミダゾリドまたはピラゾリドによるアシル化によって得られる。

【0016】低級アルキルエステルによるアシル化反応は無水の状態で行われる。これらの反応は特にE. F. JORDANにより「JAOCS」, p. 600-605 (1961)に記載されている。その他の反応はテトラヒドロフラン、ピリジン、ジメチルホルムアミド、シクロロメタンなどのような溶媒の中で行われる。コハク酸イミドおよびジシクロヘキシルカルボジイミドによるアシル化は特にLAPIDOTにより「J. Lipid

Res.」, 8, 142-145 (1967)に記載されている。パラニトロフェノールエステルによるアシル化は特にBODANSKYにより「Nature」, No. 4459, p. 685 (1955)に記載されている。混合無水物によるアシル化はJ. L. TORRE

*ンまたはジヒドロスフィンゴシンのアミン官能基を式R₂ : COAの活性化された酸によるアシル化することにより生成する。前式中R₂ は前記に示された意味を有し、そしてAは特に次の表現の意味を持つことができる。

【0012】

【化4】

Sにより「Tetrahedron」, Vol. 43, No. 17, p. 4031-3 (1987)に記載されている。アゾリドによるアシル化はH. A. STAABにより「Angew. Chem. Internat. Edit.」, Vol. 1, No. 7, p. 357-367 (1962)に記載されている。アシル化反応は一般的にJ. MARCHにより「Advanced Organic Chemistry」-Third Edition-JOHN WILEY & SONS-INC, p. 370-377 (1985)に記載されている。

【0017】本発明の化合物(1)の製造のため、化合物(11)の塩酸塩を同様に使用することができる。化合物(11)は既知の化合物である。その合成は特にD. SHAPIROにより「Chemistry of sphingolipids」, HERMANN, Paris (1969)に記載されている。

【0018】R₁ がアルケニル基を表わすときには、化合物(11)はその合成が「Chemistry of Sphingolipids」の第21頁に記載されているスフィンゴシンである。R₁ がアルキル基を表わすときには、化合物(11)はジヒドロスフィンゴシンである。それらは「Chemistry of Sphingolipids」, 第32頁に記載のように、メチルまたはエチルの2-アセタミド-3-オキソアルカノアートから製造することができる。

【0019】上記文献に記載のスフィンゴシンまたはジヒドロスフィンゴシンの合成法は、エリスロースレオの割合が85:15~60:40であるエリスロとスレオのジアステレオ異性体のラセミ混合物に至る

【0020】本発明の化合物は広範に適用されることができ、特に化粧品または皮膚薬品組成物の中のワックス成分として適用される。この化合物はさらに、水中に分

散されるとき、他の脂質と協同して、小胞を形成する性質を有する。本発明は式(1)の脂質化合物をエマルション、分散液またはローションの中のワックス成分として使用することを目的とする。本発明は同様にこの化合物を、他の脂質と組合せて、脂質小球の形成のために使用することを目的とする。

【0021】本発明は同様に式(1)の化合物を含有する化粧品または皮膚薬品用の組成物を目的とする。本発明の他の目的は、式(1)の化合物を含有する前記組成物の十分な量を適用することから成る皮膚、毛髪または体毛の美容処置の方法により構成される。

【0022】本発明の組成物はエマルション(乳液またはクリーム)、水-アルコール性、油性または油-アルコール性のローション、ゲル、分散液または固形スティック、スプレーまたはエアロゾルムースの形をすることができる。

【0023】本発明によれば、式(1)の化合物は組成物の全重量の0.05%~20%、好ましくは0.1~10%に相当する。これらの組成物はたとえば緩和性のローション、乳液またはクリーム、皮膚または毛髪の手入れのための乳液またはクリーム、化粧落とし用のクリーム、ローションまたは乳液、ファンデーション基剤、紫外線防止用のローション、乳液またはクリーム、人工日焼け用のローション、乳液またはクリーム、シェービングクリームまたはムース、アフターシェーブローション、シャンプーまたはマスカラである。

【0024】これらの組成物は同様に唇の彩色処置、またはひび割れを防ぐ処置のためのスティックの形、あるいは目のメーキャップ用の、または顔のための紅おしろいおよびファンデーション用の製品の形をとることができる。本発明の組成物が油中水型または水中油型のエマルションの形をとる場合には、その脂肪相は本質的に式(1)の化合物と少なくとも1種の油、および場合により他の油脂との混合物から構成される。

【0025】エマルションの脂肪相はそのエマルションの全重量の5~60%を構成することができる。エマルションの水相はそのエマルションの全重量の30~85%を構成する。乳化剤の割合はエマルションの全重量の1~20%、好ましくは2~12%の範囲内に含まれることができる。

【0026】本発明の組成物が油性、油-アルコール性または水-アルコール性のローションの形である場合には、それは例えば、紫外線を吸収する濾光剤を含む日焼け止めローション、皮膚用の緩和ローションを構成することができる。それらの油性ローションはなおまた油溶性界面活性剤を含む発泡性オイル、浴用オイルなどを構成することができる。

【0027】本発明の組成物中に存在することのできる主な補助剤の中で、ここに挙げることのできるものは鉱物性、動物性または植物性の油またはワックスのような

油脂、脂肪酸、脂肪酸エステル(例えば、6~18の炭素原子を含む脂肪酸のトリグリセリド)、脂肪アルコール、乳化剤(例えば、オキシエチレン化脂肪アルコールまたはポリグリセロールアルキルエーテル)、1~6の炭素原子を含む低級のモノアルコールまたはポリアルコールあるいはまた水である。特に好ましいモノまたはポリアルコールはエタノール、イソプロパノール、プレビレングリコール、グリセリンおよびソルビトールの中から選択される。

【0028】油脂としては、鉱物性油の中ではワセリン油、動物性油の中ではクジラ、アザラシ、オヒョウ、オヒョウの肝、タラ、マグロ、カメ、牛の足、馬の足、羊の足、ミンク、カワウソ、マーモットなどの油、植物性油の中ではアーモンド、コムギ、オリーブ、トウモロコシ、ホホバ、ゴマ、ヒマワリ、パーム、クルミ、シアバタノキ、シヨレア、マカグミア、クロフサスグリの種子などの油があげられる。

【0029】脂肪酸エステルの中では、 C_{12} ~ C_{22} の飽和または不飽和の酸と、イソプロパノールまたはグリセリンのような低級アルコールあるいは C_8 ~ C_{12} の、線状または分枝鎖の、飽和または不飽和の脂肪アルコール、あるいはまた C_{10} ~ C_{22} のアルカンジオールとのエステルを使用することができる。

【0030】同様に油脂として、ワセリン、パラフィン、ラノリン、水素化ラノリン、獣脂、アセチル化ラノリン、シリコン油をあげることができる。ワックスの中では、シポール(Sipol)ワックス、ラノリンワックス蜜ろう、カンデリラワックス、マイクロワックス、カルナバワックス、鯨ろう、カカオバター、カリテバター、シリコンワックス、25℃で凝固した水素化油、スクログリセリド、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウムのオレイン酸塩、ミリスチン酸塩およびステアリン酸塩をあげることができる。

【0031】脂肪アルコールの中では、ラウリル、セチル、ミリスチル、ステアリル、パルミチル、オレイルアルコールおよび2-オクチルドデカノール、2-デシルテトラデカノールまたは2-ヘキシルデカノールのようなゲルベ(GUERBET)アルコールをあげることができる。

【0032】乳化剤としては、ポリオキシエチレン化脂肪アルコールの中で、2~20モルのエチレンオキシドを含むラウリル、セチル、ステアリルおよびオレイルアルコールを、またポリグリセリンのアルキルエーテルの中では2~10モルのグリセリンを含む C_{12} ~ C_{18} のアルコールをあげることができる。また例えば、セルロース誘導体、ポリアクリル酸誘導体、グアールガム、カロブガムまたはキサンタンガムのような増粘剤を使用することは有益である。

【0033】本発明の組成物は同様に化粧品または皮膚薬品に慣用の補助剤を含むことができ、そして特に保湿

剤、皮膚軟化剤、皮膚病の治療薬、紫外線防止剤、殺菌剤、着色剤、防腐剤、香料および噴射剤を含むことができる。本発明の組成物が分散液である場合には、界面活性剤の存在で水中への式(Ⅰ)の化合物の分散液あるいはまた封じこめられた水相を含む有機分子層から成りかつそれらの層が少なくとも1種の式(Ⅰ)の化合物と共に少なくとも1種の他の脂質化合物から構成されている脂質小球の水性分散液が重要である。

【0034】そのために脂質化合物として長鎖のアルコールおよびジオール、コレステロールのようなステロール、リン脂質、コレステリルサルフェートおよびホスフェート、長鎖のアミンおよびその第4級アンモニウム誘導体、ジヒドロキシアルキルアミン、ポリオキシエチレン化脂肪族アミン、長鎖のアミノアルコールエステル、その塩および第4級アンモニウム誘導体、脂肪アルコールのリン酸エステル(例えば、ジセチルリン酸またはそのナトリウム塩、アルキル硫酸(例えば、ナトリウムセチルサルフェート)、塩の形をした脂肪酸あるいはまたフランス特許第2 315 991号、第1 477 048号および2 091 516号または国際特許出願WO第83/01 571号に記載の種類の脂質をあげることができる。

【0035】他の脂質として、例えば、12~30の炭素原子を含む、飽和または不飽和の、分枝鎖または線状の長い親脂性の鎖(例えば、オレイル、ラノリル、テトラデシルル、ヘキサデシルル、イソステアリル、ラウリル、アルキルフェニルの各鎖)を含む脂質を使用することができる。これらの脂質の親水性基はイオン性または非イオン性の基であることができる。非イオン性基として、ポリエチレングリコール誘導体基をあげることができる。また薄片状の相を形成する脂質として、フランス特許第1 477 048号、第2 091 516号、第2 465780号および第2 482 128号に記載のもののようなポリグリセロールエーテルを有利に使用することができる。

【0036】イオン性基として、両性、陰イオン性または陽イオン性の化合物から誘導された基を有利に使用することができる。国際特許出願WO第83/01571号に、小胞の形成のために使用できるものとして記載されたその他の脂質はラクトシルセラミド、ガラクトセレブロシド、ガングリオシドおよびトリヘキソシルセラミドのような糖脂質、並びにホスファチジルグリセロールおよびホスファチジルイノシトールのようなリン脂質である。

【0037】本発明はそれゆえまた式(Ⅰ)の化合物および前記に定義された脂質から成り、封じこめられた水相を含む脂質小球の分散液を目的とする。前記の小球を包囲する分散液の連続相は水相である。分散液中の小球は0.05 μ m~5 μ mの範囲内の直径を有する。小球内に封じこめられた水相は水または有効物質の水溶液で

あることができ、そしてこの場合には特に分散液の連続相に関して等浸透圧である。

【0038】それらの小球は特に発明者のフランス特許第2 315 991号明細書に記載の方法により得ることができる。その方法によれば、一方では単一または複数の式(Ⅰ)の化合物と単一または複数の前記に定義された脂質を共に、他方では小球内に封じこめられた水相とを接触させ、その混合を確実にしかつ薄膜相を得るために攪拌し、次に得られた薄膜相の量より多い量の分散液を加えてから約15分~3時間の間継続して激しく振とうすることにより、封じこめられた水相を含む有機分子層から成る小球分散液が調製される。封じこめられた水相と、薄膜相を形成する式(Ⅰ)の化合物と他の脂質の組合せとの重量比は0.1~20の範囲であることが好ましい。

【0039】添加される分散液の水相の分散される薄膜相に対する重量比は2~100の範囲内であることが好ましく、また分散相と封じこめられる水相は等浸透圧であることが好ましい。

【0040】攪拌は振動式攪拌機により行われる。その工程は好ましくは30°~120℃の範囲内の温度で行われる。他の製造方法はSZOKAとPAPAHADJ OPOULOSにより「Proc. Natl. Acad. Sci. USA.」Vol. 75, No. 9, p. 4194-4198 (1978)に記載されたREV(逆相蒸発小胞)または逆相蒸発という方法を使用することから成る。

【0041】同様に次の連続する工程を含む方法を実施することができる。すなわち、少なくとも1種の脂質を少なくとも1種の水と混合しない有機溶媒に溶解させる、かくして得られた有機相を水相に加える、強く攪拌しながら2つの相の分散液を作る、小胞の大きさはこれらの相を混合する間の攪拌速度を変えることにより調節することができる、激しく攪拌しながら溶媒の蒸発を導く、そして万一必要な場合には分散液を濃縮する。

【0042】有効物質は医薬品または食品としての利点を有する物質であり、あるいは化粧品としての効力を有する物質である。それらが水溶性である場合には、小胞の内部に封じこめられた水相の中にある。

【0043】化粧品および/または医薬品として効力を有する水溶性の物質は皮膚および毛髪の手入れと処置を目的とする製品であることができる。例えば、保湿剤(例えば、グリセリン、ソルビトール、ペンタエリトリトール、ピロリドンカルボン酸およびその塩)、人工日焼け剤(例えば、ジヒドロキシアセトン、エリトルロース、グリセラルデヒド、タルトリクアルデヒドのような α -ジアルデヒド、これらの化合物は場合により着色剤と組合せられる)、水溶性の紫外線防止剤、発汗抑制剤、体臭防止剤、アストリンゼント、清涼剤、トニック、癒創剤、角質融解剤、脱毛剤、香水、植物組織のエ

キス（例えば多糖類）、水溶性着色剤、ふけ取り剤、抗指漏症剤、酸化剤（例えば、過酸化水素水のような脱色剤）、還元剤（例えば、チオグリコール酸およびその塩）などである。

【0044】同様にビタミン、ホルモン、酵素（例えば、超過酸化水素不均化酵素）、ワクチン、抗炎症剤（例えば、ヒドロコチゾン）、抗生剤、殺菌剤、細胞毒性または抗腫瘍性の薬剤があげられる。有効物質が脂溶性である場合には、それらは小胞の薄膜の中に混入されている。それらは脂溶性紫外線防止剤、乾いたまたは老いた皮膚の状態を改良するための物質、トコフェロール、ビタミンE、FまたはAおよびそれらのエステル、レチノイン酸、酸化防止剤、必須脂肪酸、グリチルレチン酸、角質融解剤およびカロチノイドから成る群より選択することができる。

【0045】本発明による小球分散液の水相に、水と混合しない液相Lを加えることができる。特に、本発明の組成物は水に混合しない液相Lを組成物の全重量につき2〜70重量%に含むことができる。そして小胞を構成する脂質の分散された液相Lに関する重量比は0.02/1と10/1の間に含まれる。水相Dの中に分散された液相Lの成分は、例えば脂肪酸とポリオールのエステルおよび脂肪酸と式R⁷-COOR⁸の枝分れアルコールのエステルのような油（前式中R⁷は7〜19の炭素原子を含む高級脂肪酸の残基を表わし、R⁸は3〜20の炭素原子を含む分枝鎖炭化水素の鎖を表わす）、炭化水素（例えば、ヘキサデカン、パラフィン油、ペルヒドロスクアレン）、ハロゲン化炭化水素（例えば、ペルフルオロデカヒドロナフタレン）、ペルフルオロトリブチルアミン、ポリシロキサン、有機酸エステル、エーテルおよびポリエーテルから成る群より選択することができる。液相Lは少なくとも1種の香料および/または少なくとも1種の脂溶性有効物質を含むことができる。そのような脂溶性物質は脂溶性紫外線防止剤、乾いたまたは老いた皮膚の状態を改良するための物質、トコフェロール、ビタミンEまたはF、ビタミンAおよびそれらのエステル、レチノイン酸、酸化防止剤、必須脂肪酸、グリチルレチン酸、角質融解剤およびカロチノイドから構成されることができる。

【0046】本発明による小球の分散液に同様にいろいろな補助剤、例えば不透明化剤、ゲル化剤、芳香剤、香水または着色剤を添加することができる。

【0047】本発明の液体小球分散液は、いろいろな変質剤（すなわち酸化剤およびさらに一般に封じこめられた有効物質に対して反応性の化合物）に対して被覆されか

第2段階

-COR₂=オレイルの化合物(I)の製造

原料

-第1段階で製造されたジヒドロスフィンゴシン塩酸塩

100g

-オレオイルクロリド(1)

84.7g

つ保護されている有効物質を選ぶ利点を示す。有効物質の浸透および固定は小球の大きさおよびその電荷の変化により調整されることができる。これらの有効物質の作用はまたかくして延期されることができる（延滞効果）。結局、本発明の脂質(I)、および使用される有効物質に特有の有益なそして同時に和らげられた、そして特に皮膚の処置に興味深い作用と組合わされた有効物質の使用の恩恵を得ることができる。

【0048】本発明はしたがってまた脂質化合物(I)と他の脂質の組合せの有機分子層から成り、封じこめられた水相を含む小球の水性分散液を化粧品に、特に皮膚の処置のために、使用することを目的とする。本発明は同様に皮膚薬品または食品工業にかかる脂質小球分散液を使用することを目的とする。

【0049】

【実施例】本発明は以下の非限定的実施例によりよく説明する。

【0050】例 1

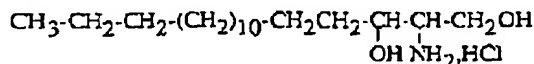
2-オレオイルアミノ-1, 3-オクタデカンジオールの製造

第1段階

R₁ = C₁₅H₃₁の化合物(II) : 2-アミノ-1, 3-オクタデカンジオール塩酸塩(エリスロスレオ混合物)の製造

メチル-2-アセトアミド-3-オキソ-オクタデカノアート(100g、すなわち、0.27モル)を1リットルの無水アルコール中に懸濁させる。反応媒体の温度を0℃以下にする。その温度で3回に30.7g(0.8モル)の水素化ホウ素ナトリウムを加えて、この温度で3時間攪拌を続ける。反応媒体はその時3時間溶媒の還流を生ずる。常温に冷却した後、140ccの濃塩酸を加えて、再び反応媒体を3時間還流させる。この媒体をフリットガラスで熱いまま濾過する。その濾液を減圧下に乾涸するまで濃縮する。得られた固体を300ccのヘプタン：エチルアセタート=90：10の溶媒混合物中で再結晶させる。88gの白色固体で、その酸価をN/10炭酸ナトリウム溶液によりエタノール中で測定すると2.99meq/gのものを単離する。この固体のRMN¹³Cスペクトルは期待された構造

【化6】



に一致する。D, Lエリスロースレオラセミ混合物の形のジヒドロスフィンゴシン塩酸塩によく相当する。

【0051】

13

—トリエチルアミン
—テトラヒドロフラン
—イソプロパノール
—樹脂AMBERLITE IRN 150
—酢酸エチル

(1) 98%の酸塩化物としてBASFより市販されて

C₁₄: 4.5%

C₁₆: 8.5%

C₁₈: 3.4%

【0052】操作方法

窒素下で反応器内へ、400mlのテトラヒドロフランおよび45℃に暖めて分散させている100gのジヒドロスフィンゴシン塩酸塩(0.296モル)を導入する。次に31gのトリエチルアミン(0.307モル)を加えると、それは反応媒体の濁りと48℃への温度上昇を引き起こす。「見かけ」のpHはその時8.3±0.1である。再び30℃±1℃に戻らせる。導入用小フラスコにより、次にオレオイルクロリドを加え始めて「見かけ」のpHを6.7までに至らせ、そしてこの値を同時に残りのオレオイルクロリドと29gのトリエチルアミン(0.287モル)を加えながら1時間維持する。この添加の間に温度は33℃に昇り、その値を維持する。それから追加の2時間半の間反応を追跡する。反応の後に、反応混合物を50-60℃の水200mlで3回洗い、減圧蒸留によりテトラヒドロフランを除去し、*

	C%	H%	N%	O%
計算値	76.40	12.65	2.48	8.48
測定値	76.55	12.65	2.49	8.63
比率エリスロ:スレオ=75:25				

【0054】例 2

2-オレオイルアミノ-1, 3-オクタデカンジオールの製造

球形フラスコの中で、不活性雰囲気の下で、3mlのエチルクロロホルム(31ミリモル)を5mlのテトラヒドロフランに溶解させる。その溶液を-15℃に冷やして、あらかじめ10mlのテトラヒドロフランに溶解させた11.3gのトリエチルアミンオレートを一滴ずつ加える。室温で2時間攪拌した後、反応媒体を不活性雰囲気の下で、例1の第1段階で製造された(D, L) 2-アミノ-1, 3-オクタデカンジオール8.9※40

百分率分析: C₃₆H₇₁NO₃

	C%	H%	N%	O%
計算値	76.40	12.65	2.48	8.48
測定値	76.47	12.75	2.60	8.72
比率エリスロ:スレオ=84:16				

【0055】例 3

2-リノレオイルアミノ-1, 3-オクタデカンジオールの製造

例2に述べたものと同じ操作方法に従いかつ11.3g

百分率分析: C₃₆H₆₉NO₃

14

60g
400ml
150ml
160g
600ml

いる。主鎖の配分は次の通りである。

C₁₈=1:65%

C₁₈=2:4.8%

C₁₈=3:0.5%

10*そして50℃の水200mlのイソプロパノールにより溶解させる。得られた濁り溶液を180gの樹脂AMBERLITE IRN150の存在で1時間攪拌してから予熱されたフリットガラスNo. 4で濾別する。その樹脂を60℃のジイソプロパノール50mlで洗った後、黄色の脂質溶液を激しく攪拌しながら600mlのエチルアセタートの中へ徐々に注ぐ。得られた沈殿を+4℃に15時間放置してからフリットガラスNo. 3の上で液を絞り取る。40-45℃で減圧乾燥させた後、64gの白色生成物を、すなわち40%の収率で得る。

20 【0053】分析結果

—F=76℃

—一致したIRスペクトル

—一致したRMN¹Hスペクトル

—元素分析

30※g(29.5モル)のテトラヒドロフラン40mlに溶解させたものへ30℃で徐々に注ぐ。30℃で1時間攪拌の後、30℃で、不活性雰囲気の下で、(シリカゲルの薄層の上でのクロマトグラフィ、溶解液メチレンクロリド/メタノール/アンモニア:15/3.5/0.6)、反応媒体を水で洗い、それから真空下に蒸発乾燥させる。得られた粗製品をシリカゲルカラムでクロマトグラフィ(溶解液:エチルアセタート/ヘプタン:5/3)にかけ、溶離溶媒を真空蒸発させた後、12.5gの白色結晶を得る(収率75%)。RMN¹³CスペクトルおよびIRスペクトルは予期の構造に一致する。

のトリエチルアミンリノレオート(29.5ミリモル)を使用して、11.6gの白色結晶を得る(収率70%)。RMN¹³CおよびIRの各スペクトルは予期の構造に一致する。

15

	C%	H%	N%	O%
計算値	76.67	12.33	2.48	8.51
測定値	76.74	12.38	2.49	8.64
比率エリスロ：スレオ＝74：26				

【0056】例 4

2-リノレオイルアミノ-1, 3-オクタデカンジオールの製造

例2に述べたものと同じ操作方法に従いかつ11.3gのトリエチルアミンリノレアート* (29.5ミリモル)を使用して、11.6gの白色結晶を得る(収率49%)。RMN¹³Cスペクトルは予期の構造に一致する。質量スペクトルは予期の構造に一致する。

比率エリスロ：スレオ＝66：34

*市販のビタミンを出発原料として用いたが、その組成は次の通りである。

C ₁₄	: 0.1%
C ₁₆	: 6.5%
C ₁₈ =1	: 15.5%
C ₁₈ =2	: 72.4%
C ₁₈ =3	: 3.4%

【0057】配合例

例1

小泡分散液

この製造は次の各部を使用して行われる。

A部

- ・ 実施例1によるセラミド：0.90g
- ・ コレステリル硫酸ナトリウム：0.60g

B部

- ・ 水：1.50g

C部

- ・ リン酸塩緩衝液0.1M, pH=6.93:27.*

I：一般式：C₁₈H₃₃O-[-C₃H₅-(OH)-O-]_n-H

そこで-C₃H₅-(OH)-Oは、混合または別々にとられた次の構造によって表わされる。

【化7】



またnは3に等しい平均統計値である。

- ・ コレステロール：0.71g
- ・ ジヘキサデシルリン酸ナトリウム：0.08g
- ・ 実施例1のセラミド：0.15g

B部

- ・ 水に0.02%の窒化ナトリウムを含む溶液：28.50g

【0062】第1段階

A部の各成分を100mlの球形フラスコに入れ、その後10mlのジクロロメタンと4mlのメタノールを含む混合物に溶解させる。次に溶媒を41℃で減圧下に(室圧から引き続き段階的に約5×10² Paまで)回転蒸発器により蒸発させる。

16

*10g

【0058】第1段階

A部の各成分を100mlの球形フラスコに入れ、その後5mlのクロロホルムと20mlのメタノールを含む混合物に溶解させる。次に溶媒を40℃で減圧下に(最終圧：約5×10² Pa)回転蒸発器により蒸発させる。

【0059】第2段階

第1段階の後に生成した脂質膜を取り出して、15mlのフラスコに入れる。その脂質の上にB部を加える。得られた混合物は次のサイクルにかけられる。すなわち、恒温器のへら形加熱器により75℃で15分間の均質化、空気による自然冷却で室温への戻し。このサイクルは1回15分の加熱の後に他の1回5分の加熱をして繰返される。

20 【0060】第3段階

第2段階から生成した薄膜相にC部を加える。かくして得られた混合物を振とうにより70℃で1時間攪拌する。かくして小胞の白い分散液が得られる。小胞の容積分率は18%に等しく、そのカプセル封じ割合は脂質混合物のmgにつき水性媒体の2.6μlに等しい。

【0061】例2

小泡分散液

この製造は次の各部を使用して行われる。

A部

- 30 ・ 非イオン性化合物I：0.56g

【0063】第2段階

第1段階の後に生成した脂質膜にB部を加える。かくして得られた混合物を振とうにより70℃で2時間攪拌する。かくして小胞の白色分散液が得られる。小胞の容積分率は53%に等しく、そのカプセル封じ割合は脂質混合物のmgにつき水性媒体の9.4μlに等しい。

【0064】第3段階

40 第2段階の後に得られた分散液を30℃に導き、マイクロソンドを装備された超音波均質化装置(BRANSO N SONIC POWER CO社により発売されているSonifier B3.0)により2分間処理する。

調節条件：

—作業のサイクル：50%

—強さの調節：位置5

50 かくして小胞のほの白い分散液が得られる。小胞の容積分率は19%に等しく、そのカプセル封じ割合は脂質混合物のmgにつき水性媒体の2.9μlに等しい。室温

17

18

に1日間保存した後に測定された小胞の平均の大きさは
(182±4) nmに等しく、1週間後では(179±

3) nm、1週間後では(177±4) nmに等しい。

【0065】例3

皮膚の手入れ剤：クリームH/E

	(重量%)
－グリセロールステアレート	2
－20モルのエチレンオキシドを含む ソルビタンモノステアレート	1
－セチルアルコール	0.5
－ステアリン酸	1.4
－トリエタノールアミン	0.7
－市販の網状化ポリアクリル酸、 商品名「CARBOPOL 940」	0.4
－シアバターノキ脂肪の液分	12
－合成のベルヒドロスクアレン	12
－酸化防止剤	0.05
－実施例1または2によるセラミド	0.2
－香料	0.5
－水+保存剤	十分量 100

【0066】例4

皮膚の手入れ剤：クリームE/H

	(重量%)
－ソルビタンモノステアレート	5
－微結晶ワックス	1
－ワセリン油	10
－トウモロコシ油	4
－C ₈ －C ₁₈ の脂肪酸エステルとC ₁₂ －C ₁₈ の脂肪アルコール	1
－オクチルドデカノール	4.9
－実施例1または2によるセラミド	0.35
－改質モンモリロナイトのゲルと天然油（カプリル酸と カプリン酸のトリグリセリド）	5
－プロピレングリコール	3
－酸化防止剤	0.1
－水+保存剤	十分量 100

【0067】例5

皮膚の手入れ剤：ボディー乳液

	(重量%)
－グリセロールステアレート	2
－20モルのエチレンオキシドを含む ソルビタンモノステアレート	1
－ステアリン酸	1.4
－トリエタノールアミン	0.7
－市販の架橋ポリアクリル酸 商品名「CARBOPOL 940」	0.2
－甘扁桃油	3
－ワセリン油	8
－酸化防止剤	0.05
－実施例1または2によるセラミド	0.3
－水+保存剤	十分量 100

【0068】例6

口紅

19

20

(重量%)

-ゴマ油	25
-ラノリン	20
-カルナバワックス	20
-実施例1または2によるセラミド	5
-顔料	10
-ワセリン油	100

【0069】例7

口紅

(重量%)

-ホホバ油	20
-ラノリン	25
-微結晶ワックス	20
-実施例1または2によるセラミド	5
-顔料	10
-カプリン酸/カプリル酸トリグリセリド	
商品名「MIGLYOL 812」	十分量
	100

【0070】例8

小胞分散液

100mlの丸底フラスコの中で、10mlの混合溶媒（2/1の割合のクロロホルム/メタノール）に次の製品を溶解させる。

-実施例1のセラミド	120mg
-コレステロール	75mg
-パルミチン酸	75mg
-コレステリル硫酸ナトリウム	30mg

回転蒸発器により溶媒を蒸発させてから、溶媒の最後の痕跡をすべり羽根回転ポンプを1時間通過させることにより除去する。得られた脂質の会合物を10gの脱塩水（その中に17.7mgのリン酸二水素カリウムと75.5mgのリン酸水素二ナトリウムを溶解してある）

と接触させる。その混合物を振とう機により90℃で2時間均質化させ、その後室温へ徐々に戻す。かくして、その平均の大きさが0.2ミクロンである脂質小胞の分散液を得る。

30 【0071】例9

シャンプー剤

次の組成の脂質シャンプー剤が調製される。

-実施例1のセラミド	0.5g
-塩化ナトリウム	5g
-40%MA（有効成分）のトリエタノール アミンラウリルサルフェート	20gMA
-トリエタノールアミン 必要量	pH7
-水	十分量
	100g

【0072】例10

ヘアローション

次の組成のリンスなしのローションが調製される。

-実施例1のセラミド	0.4g
-ローン・ブーラン社により 商品名「SILBIONE 70045V5」で 販売されているデカメチルシクロペンタシロキサン	20g
-ローン・ブーラン社により 商品名「SILBIONE 70045V2」で 販売されているオクタメチルシクロテトラシロキサン	20g
-WACKER社により商品名「HUILE AK0.65」 で販売されているヘキサメチレンジシロキサン	19.6g

21

-エチルアルコール

【0073】例11

髪の手入れ剤

次の組成の髪のためのリンスしない手入れ剤が調製される。

-デカメチルシクロペンタシロキサン	12.5g
-オクタメチルシクロテトラシロキサン	12.5g
-実施例1のセラミド	0.1g
-ダウ・コーニング社により商品名「Q2-1401」 で販売されている末端でヒドロキシル化された ポリジメチルシロキサン（13%）とシクロメチ コーン（87%）の混合物	65g
-商品名「FINSOLV TN」で販売されている 脂肪アルコールベンゾアート	4.95g
-エチルアルコール	100g

この組成物はヘアの仕上げを容易にし、輝きをもたらし、かつヘアスタイルを保持する。 * 【0074】例12

再構成するムース

-実施例1のセラミド	1g
-ICI社により商品名「TWEEN20」で販売されている 20モルのエチレンオキシドを含むオキシエチレン化 ソルビタンモノラウレート	5g
-保存剤	
-水	十分量
-pH=5.8	100g

加圧ボンベにおける調整

-有効成分	92g
-ELF Aquitene社により商品名 「AEROGAZ 3.2N」で販売されている 炭化水素の噴射剤	8g

シャンプー洗いの後脱色された髪にリンスなしで適用さ 30※かつなめらかで均一な触感をもたらす。
れると、この組成物は湿った髪の解きほぐしをよくし、※ 【0075】例13

アフターシャンプー剤

-ヘンケル社により商品名「SINNOWAX AO」で 販売されている、セチルステアリルアルコールと33モルの エチレンオキシドを含むオキシエチレン化セチルステアリル アルコールとの混合物	2g
-セチルアルコール	1g
-ステアリルアルコール	1g
-ハーキュルズ社により「NATROSOL 250HR」の 商品名で販売されているヒドロキシエチルセルロース	1g
-実施例1のセラミド	0.5g
-保存剤	
-水	十分量
-pH=6	100g

シャンプー洗いの後脱色された髪に適用されると、この 組成物はより固くなりかつより均一な髪の触感をもたらす。 【0076】例14

マスカラ

-トリエタノールアミンステアラート	15g
-パラフィン	5g
-密ろう	4g

23

-カルナバワックス
 -実施例1のセラミド
 -アラビアガム
 -黒色酸化鉄
 -プロピルバラヒドロキシベンゾアート
 -メチルバラヒドロキシベンゾアート
 -水

十分量

24

4 g
 0.5 g
 0.8 g
 5 g
 0.08 g
 0.24 g
 100 g

操作方法

1. ワックスを溶解させ(80℃)てから、そこに顔料を混入する。
2. ゴムと保存剤を含む水性相を熱くする。

3. 二相を75℃にしてからワックス相にセラミドを加える。

10 4. これら二相を混合してエマルションを作る。

 フロントページの続き
(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 7/48

C 07 C 231/00

233/20

識別記号

庁内整理番号

F 1

技術表示箇所

9051-4C

7106-4H

(72)発明者 デイディエル スメリア
 フランス国クルトリイ, アレ デ ラヴァ
 ンディエル 10